

## Evaluación de protocolos de sedación y analgesia con xilazina y dos tasas de infusión continua de morfina en caballos en estación sometidos a castración vía laparoscópica

Evaluation of sedation and analgesia protocols with xylazine and two rates of morphine by continuous infusion in stationary horses undergoing laparoscopic castration

JD Ruiz\*, DA Zuluaga, IC Ruiz, D Duque, MC Ochoa, T Escobar

<sup>a</sup>Grupo INCA-CES, Línea de eficacia terapéutica y farmacocinética, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia Universidad CES, Medellín, Colombia.

### SUMMARY

The aim of the study was to evaluate the use continuous infusion of morphine at two different doses on levels of sedation and analgesia in laparoscopic castration on stationary horses. 14 healthy horses between 3 and 6 years, weighing 239-369 kg were used, the animals were given xylazine (0.6 mg/kg IV), morphine (0.05 mg/kg/IV) and continuous infusion of morphine randomised (20 or 30 mcg/kg/h IV) to make transection of testicular artery and vein by standing laparoscopy by the flank. The degree of ataxia, sedation and analgesia were assessed and gastrointestinal motility was evaluated by auscultation and ultrasound. During anaesthetic and surgical procedures, animals from both protocols showed good cardiovascular stability and all the patients had mild to moderate sedation. Ataxia was moderate at the beginning of surgery and during anaesthetic procedure (after the bolus of xylazine), and at the end of surgery the animals showed mild to moderate ataxia. About 93 % of the animals showed mild to moderate degree of analgesia to painful surgical stimuli, mainly during flank surgical approach and ligation and cutting of the testicular neurovascular bundle. Intestinal motility decreased during anesthesia but all animals recovered completely the intestinal motility at 6 hours post-surgery. Anaesthetic and surgical procedures were suitable for laparoscopic abdominal surgery in horses, with good cardiovascular and respiratory stability and without post-intervention gastrointestinal complications.

*Key words:* anaesthesia, analgesia, morphine, xylazine.

### RESUMEN

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilización de infusión continua de morfina a dos dosis distintas en cuanto a los niveles de sedación y analgesia en castración laparoscópica en caballos. Se utilizaron 14 caballos criollos colombianos, entre tres y seis años, y peso de 239 a 369 kg clínicamente sanos. A los animales se les administró xilazina (0,6 mg/kg IV), morfina (0,05 mg/kg IV) y se asignaron al azar a una infusión continua de morfina (20 o 30 mcg/kg/hora I.V) para posteriormente realizar transección de arteria y vena testicular mediante laparoscopia en estación por el flanco. Se evaluaron el grado de ataxia, sedación y analgesia, así como la motilidad gastrointestinal por auscultación y ecografía. Durante los procedimientos anestésicos y quirúrgicos los animales de ambos protocolos presentaron buena estabilidad cardíaca y respiratoria y todos los pacientes tuvieron una sedación de leve a moderada. La ataxia se presentó como moderada al inicio de la cirugía y durante procedimiento anestésico (luego del bolo de xilazina) y al final de la cirugía los animales presentaron un grado de ataxia leve a moderado. Alrededor del 93% de los animales tuvieron grados de analgesia de leves a moderadas a los estímulos quirúrgicos dolorosos principalmente el abordaje quirúrgico por el flanco y la ligadura y corte del paquete neurovascular testicular. La motilidad intestinal se disminuyó durante el procedimiento anestésico, pero todos los animales recuperaron totalmente la motilidad intestinal a las seis horas postcirugía. Los procedimientos anestésicos y quirúrgicos fueron apropiados para cirugía abdominal por laparoscopia en equino, con buena estabilidad cardiovascular y respiratoria y sin complicaciones gastrointestinales posteriores a la intervención.

*Palabras clave:* anestesia, analgesia, morfina, xilazina.

### INTRODUCCIÓN

La laparoscopia, como técnica quirúrgica mínimamente invasiva, se convierte en una valiosa alternativa en la práctica quirúrgica equina para procedimientos como gonadectomía y nefrectomía entre otros, ya que reduce al máximo los factores de riesgo asociados a complicaciones durante el periodo perioperatorio, a la vez que proporciona al paciente una mayor comodidad dentro del acto quirúrgico,

una recuperación menos traumática y un rápido retorno a la actividad cotidiana (Caron 2013, Hendrickson 2012). La principal ventaja de la cirugía laparoscópica en equinos es la posibilidad de realizarla en estación; evitándose la anestesia general y las complicaciones que esto conlleva. Sin embargo, es necesario tener el caballo en estación con una buena combinación de analgesia y sedación para realizar los procedimientos quirúrgicos sin complicaciones (Hendrickson 2012). La mayoría de los protocolos de sedación y analgesia para procedimientos en estación en equinos involucran agonistas Alfa-2 adrenérgicos, opioides, ketamina, anestésicos locales, entre otros (Clark y col 2008, Seo y col 2011). Los fármacos como xilazina, detomidina y medetomidina actúan

sobre los receptores Alfa-2 que son hallados en las terminales aferentes periféricas y en las terminaciones nerviosas espinales a nivel de la lámina superficial del asta dorsal en el bulbo raquídeo. La administración de agonistas Alfa-2 adrenérgicos ofrece la posibilidad de acciones analgésicas que pueden ser sinérgicas con las de otros fármacos analgésicos como los opioides (Daunt y Steffey 2002, Valverde 2010). Estudios recientes han relacionado la actividad analgésica de la xilazina con su acción sobre receptores y opioides (Romero y col 2013). A pesar de su amplio uso, la xilazina tiene el inconveniente de que confiere un corto período de acción analgésica, de aproximadamente 20 a 30 min (Queiroz-Neto y col 1998), mientras que los efectos sedantes de los Alfa-2 adrenérgicos son más prolongados (Dirikolu y col 2006). Para mejorar la analgesia y disminuir los efectos sedantes de los agonistas Alfa-2 en los protocolos para cirugía en estación en caballos, se utiliza la asociación con fármacos opioides (Van Dijk y col 2003, Virgin y col 2010, Hendrickson 2012); así es posible reducir las dosis necesarias de los fármacos para producir sedación y analgesia, debido al efecto sinérgico observado, reduciendo además los efectos colaterales (Malone y Graham 2002, Valverde y Gunkel 2005). Se considera que el método de administración más seguro de estas combinaciones es la infusión continua (Solano y col 2009), que evita grandes oscilaciones en las concentraciones plasmáticas y por lo tanto mejor control de efectos adversos, y aunque se ha empleado una dosis de infusión continua de morfina de 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$  IV en procedimientos laparoscópicos (Solano y col 2009), estas dosis no han sido reportadas en caballos criollos colombianos y además los datos farmacocinéticos plantean que dosis IV de infusión de 20 a 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$  pueden ser analgésicas en caballos según la ecuación:

Tasa de infusión IV ( $\text{mg}/\text{h}$ ) = Concentración Deseada ( $\text{mg}/\text{l}$ ) x Depuración ( $\text{L}/\text{h}$ ) (Thomson 2000).

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de dos dosis diferentes de morfina en infusión continua IV (20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$  o 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$ ) sobre funcionamiento cardiorrespiratorio, los niveles de sedación, ataxia, analgesia y niveles de cortisol en caballos en estación sometidos a castración vía laparoscópica en el Centro de Veterinaria y Zootecnia de la Universidad CES.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### AVAL ÉTICO

Esta investigación fue aprobada en el acta N° 69 del Comité de Ética para la Experimentación con Animales de la Universidad de Antioquia.

### TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio experimental, ensayo clínico controlado aleatorizado, doble ciego, en donde se utilizaron

14 caballos criollos colombianos, con promedio de edad de cuatro años (rango entre tres y seis años), y peso promedio de 285 kg (rango entre 239 a 369 kg), condición corporal de tres a cuatro (escala de uno a cinco), machos sanos ASA I, sometidos a castración unilateral vía laparoscópica en la estación del Centro de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad CES (Envigado, Colombia).

A todos los animales se les realizó un examen clínico y exámenes de laboratorio (hemoleucograma completo, nitrógeno ureico en sangre, creatinina, aspartatoamino-transferasa y gamaglutamiltransferasa) y estos parámetros debían estar dentro los valores considerados normales para la especie para ser incluidos en el estudio. Los pacientes fueron cateterizados en la vena yugular para realizar la administración de medicamentos y fluidoterapia con solución Hartmann a 10 ml/kg/hora. Todos los pacientes tuvieron 12 horas de ayuno de sólidos. Se premedicaron con penicilina G procáinica a dosis de 22.000 UI por kg de peso IM y gentamicina a 2,2 mg/kg IM antes de la cirugía y 4,4 mg/kg IM después de la cirugía.

Para la determinación de las tasas de infusión continua de morfina IV se emplearon las siguientes ecuaciones:

Tasa de infusión IV ( $\text{mg}/\text{h}$ ) = Concentración Deseada ( $\text{mg}/\text{l}$ ) x Depuración ( $\text{L}/\text{h}$ ) (ecuación 1).

Depuración o aclaramiento ( $\text{L}/\text{kg} \cdot \text{h}$ ) = Volumen de distribución ( $\text{L}/\text{kg}$ ) x Kel ( $\text{h}$ ) (ecuación 2).

Kel (constante de velocidad de eliminación) =  $0,693/T_{1/2}$  (ecuación 3).

Concentración plasmática analgésica de la morfina: 0,02 mg/L (Bugedo y Torregrosa 1995).

Volumen de distribución: entre 3 y 4 L/kg (Devine y col 2013).

Vida media de eliminación: 1,5 y 2 horas (Devine y col 2013).

Estos cálculos dieron rangos de infusión continua de 20,8 a 36,9  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$  y se eligieron dosis de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$  y 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$  una para cada grupo de estudio.

A cada paciente se le realizó la aplicación inicial de xilazina a 0,6 mg/kg IV (momento definido como minuto 0), 10 minutos después se aplicó un bolo de morfina de 50  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{IV}$ , 15 minutos después se hizo infiltración con aproximadamente 15 ml de lidocaína al 2% en cada uno de los tres sitios de ingreso de los puertos laparoscópicos. A los 30 minutos posteriores al minuto 0 se inició infusión continua IV de morfina a razón de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$  o de 30  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{hora}$  (según protocolo asignado de manera aleatoria), tasa de infusión mantenida durante todo el procedimiento quirúrgico. A los 35 minutos después de aplicar la primera dosis de xilazina y 5 minutos después del comienzo de la infusión de morfina se inició el proceso de cirugía laparoscópica en estación por el flanco (Bergeron y col 1998). Se procedió a realizar la incisión quirúrgica para insertar los puertos laparoscópicos y la insuflación de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) hasta alcanzar aproximadamente 15 mm

Hg de presión intraabdominal, entre el minuto 31 y 55 de iniciado el protocolo anestésico. Entre el minuto 68 al 113 se ubicó el paquete neurovascular testicular, en el que se realizó infiltración con lidocaína al 2% entre 15 a 20 ml, este fue ligado e incidido verificando la ausencia de sangrado. Por último, se realizó el cierre de las incisiones de ingreso de los puertos en capa muscular y piel. Las cirugías finalizaron entre el minuto 80 y 136 contados desde el inicio del protocolo anestésico.

Previo a la cirugía, y cada 5 minutos durante todo el procedimiento se midieron la frecuencia cardíaca (latidos por minuto) y respiratoria (respiraciones por minuto), además se evaluaron los grados de sedación, ataxia, analgesia (grados: no existe, leve, moderada y marcada), según procedimiento propuesto y adaptado de Bryant CE y col (1991) (cuadro 1).

Adicionalmente se hizo especial énfasis en el registro de las variables de medición antes del protocolo anestésico (condición basal), al inicio del procedimiento quirúrgico, durante la manipulación de tejidos vasculares y nerviosos testiculares y al final de la cirugía. Además se realizó evaluación de la motilidad intestinal antes del ayuno, antes del inicio de la anestesia, al final de la anestesia y uno, dos, tres, cuatro y seis horas postanestesia. Además se tomaron muestras de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas de cortisol por el método inmunoenzimométrico según las especificaciones del fabricante (AccuBind®); las mediciones de cortisol se realizaron una hora antes del procedimiento, a los 10 minutos de la manipulación y corte del paquete neurovascular del testículo y finalmente a las dos y cuatro horas después del procedimiento quirúrgico.

Dentro del protocolo anestésico se utilizaron bolos de rescate analgésico de xilazina de 0,3 mg/kg IV al primer

bolo, y de 0,15 mg/kg IV de xilazina para el segundo y tercer bolo, en animales que requirieron dosis de rescate analgésico ante la evidencia de leve o ausente grado de analgesia durante el procedimiento quirúrgico.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

La información se tabuló en una base de datos creada en Microsoft Excel y procesada con el paquete estadístico SPSS versión 15. Se realizaron análisis de normalidad de Person y análisis estadístico no paramétrico (Chi cuadrado para las variables cualitativas y Mann Whitney para las variables cuantitativas) en donde se compararon las variables entre grupos e intragrupo en donde se medía el efecto del tiempo y dosis sobre la variable, con un nivel de significancia del 95%.

#### RESULTADOS

Durante la realización de los procedimientos anestésicos y quirúrgicos ninguno de los animales tuvo complicaciones o eventos adversos relacionados con la administración de los medicamentos. Los resultados de los aspectos o parámetros evaluados en esta investigación se detallan a continuación.

#### FRECUENCIA CARDIACA

Cuando se analizó la frecuencia cardíaca registrada en los momentos claves de la evaluación anestésico-quirúrgica (inicio de cirugía, manipulación de tejidos y final de cirugía) y se comparó con las frecuencias cardíacas registradas como basales, no se encontraron diferencias estadísticas

**Cuadro 1.** Escala subjetiva para evaluación del grado de sedación, analgesia y ataxia en caballos sometidos a diferentes dosis de morfina en infusión constante durante cirugía laparoscópica.

Subjective scale for assessing the score of sedation, analgesia and ataxia in horses undergoing to different morphine dosages in continuous infusion during and after laparoscopic surgery.

Grado	Sedación	Analgesia	Ataxia
No existe	Sedación nula, no existe respuesta al sedante, estímulos táctiles y auditivos sin cambio aparente.	Respuesta exagerada al estímulo doloroso, se mantiene similar a lo encontrado antes de sedar el caballo.	No existe cambio de posición de miembros, columna recta, grupa simétrica y sin descenso de cabeza.
Leve	Sedación leve, existe respuesta al sedante, estímulos táctiles y auditivos levemente disminuidos.	Respuesta moderada al estímulo doloroso o retracción del miembro al segundo pero a velocidad moderada.	Levemente inestable sobre sus miembros, cabeza levemente inclinada, columna recta y grupa levemente asimétrica.
Moderada	Sedación moderada, no responde a estímulos auditivos responde a estímulos táctiles pobremente.	Respuesta leve al estímulo doloroso o retracción del miembro lentamente en 3 o más segundos.	Apoyado levemente sobre las barandas del brete, cabeza inclinada, columna curva y grupa asimétrica.
Marcada	Sedación marcada sin respuesta a estímulos auditivos, táctiles.	Sin respuesta al estímulo doloroso, inmóvil.	Caballo con miembros posteriores cruzados, y miembros anteriores en leve flexión, grupa asimétrica y columna curva, se apoya francamente en las barandas del brete.

Tomado y adaptado de Bryant CE y col (1991).

entre ambas dosificaciones, ni entre grupos de tratamiento ( $P > 0,05$ ) (figura 1).

#### FRECUENCIA RESPIRATORIA

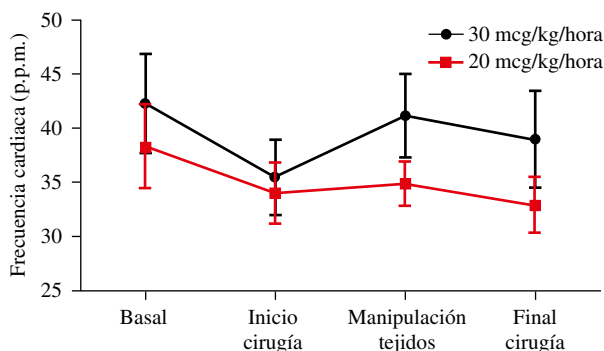
Los animales de ambos grupos presentaron valores más altos al inicio del procedimiento anestésico que los valores del final, pero sin diferencia estadística significativa ( $P > 0,05$ ). Cuando se analizó la frecuencia respiratoria en los momentos clave de la evaluación anestésico-quirúrgica y se comparó con las frecuencias respiratorias registradas como basales, no se encontraron diferencias estadísticas en las frecuencias cardiacas entre ambas dosificaciones, ni entre los momentos de medición ( $P > 0,05$ ) (figura 2).

#### SEDACIÓN

No existió diferencia estadística significativa en el grado de sedación entre los individuos de ambos tratamientos, ni entre los momentos de evaluación ( $P > 0,05$ ). En el cuadro 2 se muestra que al inicio de la anestesia el 50% de los animales tuvieron una sedación moderada y, luego, a medida que avanzaba el procedimiento quirúrgico, la mayoría de los animales tuvieron una leve sedación, lo que facilitó el procedimiento quirúrgico.

#### ATAXIA

No hubo diferencia estadística significativa en el grado de ataxia de los individuos de ambos tratamientos, ni diferencia entre los momentos de evaluación ( $P > 0,05$ ). En el cuadro 3 se evidencia que los animales presentaron ataxia entre leve y moderada durante todo el procedimiento, lo que permitió realizar los procedimientos quirúrgicos laparoscópicos en estación y sin complicaciones asociadas a ataxia severa o recumbencia.



**Figura 1.** Promedio  $\pm$  EE de frecuencia cardiaca de los caballos sometidos a dos niveles de dosificación de morfina en infusión constante durante cirugía laparoscópica en cuatro momentos de evaluación. Valores sin diferencia estadística significativa.

Mean  $\pm$  SE of heart rate of horses undergoing to different morphine dosages at continuous infusion during laparoscopic surgery in four evaluation times. Values with no significant statistical difference.

#### ANALGESIA

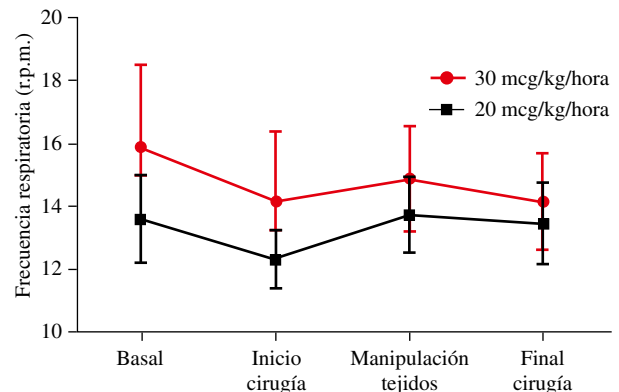
No hubo diferencia estadística en la proporción de animales según el grado de analgesia ni entre tratamientos, ni entre los momentos de medición ( $P > 0,05$ ). Al inicio del procedimiento quirúrgico la mayoría de los animales tuvo una analgesia leve; mientras que al final del procedimiento quirúrgico la mayoría de los animales tuvo de moderada a marcada analgesia (cuadro 4). Estos resultados evidencian que desde el inicio de la cirugía y hasta el final la mayoría de los animales tuvo una moderada analgesia.

La moderada analgesia permitió realizar la mayoría de los procedimientos quirúrgicos sin incomodidad del paciente; sin embargo en algunos momentos críticos los animales requirieron rescate analgésico, de manera general tres equinos requirieron una dosis de rescate analgésico, cinco equinos dos dosis de rescate y seis animales requirieron tres dosis de rescate de xilacina ante la evidencia de leve analgesia ( $P > 0,05$ ). Los rescates analgésicos coincidieron con los momentos de mayor algesia como lo fueron la inserción de puertos, la insuflación de  $\text{CO}_2$  y la manipulación y corte del paquete vasculonervioso testicular.

Los niveles promedios  $\pm$  SD del cortisol fueron de  $404 \pm 312$ ,  $393 \pm 350$ ,  $336 \pm 276$  y de  $392 \pm 373$   $\mu\text{g/dl}$  para los momentos basal, manipulación de tejidos, 2 y 4 horas posquirúrgicos, respectivamente, y sin diferencias estadísticas significativas ni entre tratamientos ni entre los momentos de medición ( $P > 0,05$ ), y siempre por encima de los valores considerados normales para la especie (55-165 nmol/l) (figura 3).

#### MOTILIDAD INTESTINAL

El análisis estadístico evidenció que no se presentó diferencia estadística en motilidad intestinal entre los



**Figura 2.** Promedio  $\pm$  EE de frecuencia respiratoria de los caballos sometidos a dos niveles de dosificación de morfina en infusión constante durante cirugía laparoscópica en cuatro momentos de evaluación. Valores sin diferencia estadística significativa.

Mean  $\pm$  SE of respiratory rate of horses undergoing different morphine dosages in continuous infusion during laparoscopic surgery in four evaluation times. Values with no significant statistical difference.

**Cuadro 2.** Frecuencia de individuos según el grado de sedación y momento de evaluación en caballos sometidos a diferentes dosis de morfina en infusión constante durante cirugía laparoscópica.

Frequency of individuals according to the degree of sedation and assessment time in horses undergoing to different morphine dosages in continuous infusion during laparoscopic surgery.

Momento quirúrgico	Inicio anestesia		Inicio cirugía		Manipulación paquete vascular		Final cirugía	
	Leve	Moderada	Leve	Moderada	Leve	Moderada	Leve	Moderada
Dosis de morfina								
20 µg/kg/h	4	3	5	2	5	2	5	2
30µg/kg/h	3	4	5	2	5	2	4	3
Porcentaje	50%	50%	71,5%	28,5%	71,4%	28,6%	64,3%	35,7%

No hubo diferencia estadística significativa en el grado de sedación ni entre los grupos de tratamiento, ni entre momentos de medición.

**Cuadro 3.** Frecuencia de individuos según el grado de ataxia y momento de evaluación en caballos sometidos a diferentes dosis de morfina en infusión constante durante cirugía laparoscópica.

Frequency of individuals according to ataxia degree and assessment time in horses undergoing to different morphine dosages at continuous infusion during laparoscopic surgery.

Momento quirúrgico	Inicio anestesia		Inicio cirugía		Manipulación paquete vascular		Final cirugía	
	Leve	Moderada	Leve	Moderada	Leve	Moderada	Leve	Moderada
Dosis de morfina								
20 µg/kg/h	2	5	2	5	3	4	5	2
30µg/kg/h	2	5	3	4	5	2	2	5
Porcentaje	28,6%	71,4%	35,7%	64,3%	57,1%	42,9	50%	50%

No hubo diferencia estadística significativa en el grado de ataxia ni entre los grupos de tratamiento, ni entre momentos de medición.

**Cuadro 4.** Frecuencia de individuos según el grado de analgesia y momento de evaluación en caballos sometidos a diferentes dosis de morfina en infusión constante durante cirugía laparoscópica.

Frequency of individuals according to the degree of analgesia and assessment time in horses undergoing different morphine doses in constant infusion during laparoscopic surgery.

Momento quirúrgico	Inicio anestesia			Inicio cirugía			Manipulación paquete vascular			Final cirugía		
	Leve	Moderada	Marcada	Leve	Moderada	Marcada	Leve	Moderada	Marcada	Leve	Moderada	Marcada
Dosis de morfina												
20 µg/kg/h	6	1	3	4	0	2	5	1	6	0		
30µg/kg/h	3	4	2	4	1	2	5	3	3	1		
Porcentaje	64,3%	35,7%	35,7%	57,2%	7,1%	28,6%	71,4%	28,6%	64,3%	7,1%		

No hubo diferencia estadística significativa en el grado de sedación ni entre los grupos de tratamiento, ni entre momentos de medición.

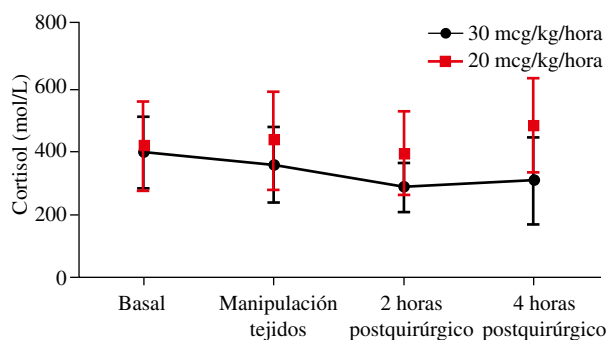
tratamientos, por lo que se presentan los datos agrupados de ambos tratamientos en el cuadro 5; sin embargo sí se presentaron diferencias significativas en la motilidad intestinal cuando se compararon los diferentes momentos de evaluación con la motilidad anterior al ayuno. Se evidencia un aumento de los pacientes hipomóviles desde el inicio de la anestesia y hasta una hora después de la anestesia con diferencia estadística significativa cuando se comparó con la motilidad antes del ayuno ( $P \leq 0,05$ ). Dos horas después de la anestesia y hasta seis horas después de la anestesia los

animales con hipomotilidad intestinal disminuyeron hasta que al final de la evaluación todos los animales estaban con motilidad intestinal normal y sin diferencia estadística significativa cuando se compararon con la motilidad antes del ayuno ( $P > 0,05$ ). Estos resultados evidencian que durante el procedimiento quirúrgico la administración de la xilazina y morfina tuvo un efecto depresor transitorio sobre el movimiento intestinal, el que presentó tendencia a la recuperación desde la segunda hora posterior al cese de la administración de los fármacos (cuadro 5).

**Cuadro 5.** Porcentaje de individuos según la motilidad intestinal y momento de evaluación en caballos sometidos a diferentes dosis de morfina en infusión constante durante y posterior a cirugía laparoscópica.

Percentage of individuals according to intestinal motility and assessment time in horses undergoing to different morphine dosages at continuous infusion during and after laparoscopic surgery.

Motilidad Intestinal	Antes del ayuno	Inicio anestesia	Final anestesia	1 hora postanestesia	2 horas postanestesia	3 horas postanestesia	4 horas postanestesia	6 horas postanestesia
Hipermotil	7,1%	7,1%	7,1%	0,0%	0,0%	0,0%	7,1%	0,0%
Normomotil	85,7%	64,3%	42,9%	64,3%	85,7%	85,7%	92,9%	100%
Hipomotil	7,1%	28,6%	50,0%	35,7%	14,3%	14,3%	0%	0,0%
P value comparado antes del ayuno		P ≤ 0,05	P ≤ 0,05	P ≤ 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05	P > 0,05



**Figura 3.** Promedio ± EE de los niveles de cortisol en los caballos sometidos a dos niveles de dosificación de morfina en infusión constante durante cirugía laparoscópica en cuatro momentos de evaluación. Valores sin diferencia estadística significativa.

Mean ± SE of cortisol in horses undergoing to different morphine dosages in continuous infusion during laparoscopic surgery in four evaluation times. Values with no significant statistical difference.

## DISCUSIÓN

Frecuencias cardíaca y respiratoria: Los protocolos empleados en este estudio, consistentes en un bolo IV de 0,6 mg/kg de xilazina, bolo IV de 50 µg/kg de morfina seguida de morfina a una infusión continua IV de 20 o 30 µg/kg/hora no produjeron efectos depresores de la frecuencia cardíaca, ni depresores de la frecuencia respiratoria que fueran clínicamente relevantes. Similar resultado reportó otro estudio que utilizó xilazina y butorfanol con o sin ketamina en infusión continua (Benredouane y col 2011). Otros autores han reportado que protocolos de medetomidina y morfina en infusión continua en equinos o xilazina y buprenorfina en bolos IV produjeron disminución de la frecuencia cardíaca y respiratoria (Solano y col 2009, Cruz y col 2011). En general los analgésicos opioides no son depresores cardiovasculares en caballos y tienen mínimos efectos en otras especies; sin embargo algunos efectos tanto estimulantes o depresores cardiovasculares se pueden deber a las dosis altas que causan la excitación o a fenómenos alérgicos que pueden producir efectos depresores (Clutton 2010); en cuanto a las funciones respiratorias los opioides producen depresión de la

actividad con aumento de las concentraciones de dióxido de carbono en sangre arterial mediante la activación de receptores y expresados en las neuronas involucradas en el control respiratorio (Dahan y col 2010); sin embargo, la dosificación en infusión continua empleada en este estudio permitió evitar amplias fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas y los efectos depresores respiratorios marcados, producidos por la dosificación en bolos que aumentan la presentación de efectos adversos.

Son bien conocidos los efectos de agonistas Alfa-2 adrenérgicos como la xilazina, la detomidina y la medetomidina sobre las funciones cardíacas produciendo bradicardia y bloqueo atrioventricular de segundo grado (England y Clarke 1996, Moens y col 2003, Rohrbach y col 2009). La bradicardia dosis dependiente de xilazina se ha establecido en equinos (Cruz y col 2011); sin embargo en este estudio la xilazina solo se utilizó en un bolo de 0,6 mg/kg IV al inicio, y las dosis siguientes fueron de 0,3 mg/kg y de 0,15 mg/kg IV, lo que probablemente aminoró sus efectos cardiodepresores.

La sedación y ataxia presentada por los animales del estudio fue de intensidad leve a moderada durante todo el procedimiento, siendo un poco mayores al inicio del estudio pero sin diferencia estadística significativa con los otros momentos de medición. Estos resultados son principalmente atribuidos al uso de xilazina. Estudios en equinos sobre el uso de buprenorfina y xilazina han demostrado que el grado de sedación y ataxia son atribuibles a la xilazina y de manera dosis dependiente (Cruz y col 2011). El uso de diferentes agonistas Alfa-2 adrenérgicos (medetomidina) en caballos induce de leve a marcada sedación y leve ataxia en caballos sometidos a cirugía laparoscópica y bolos adicionales de morfina pueden incrementar levemente el nivel de ataxia sin afectar la sedación (Solano y col 2009).

La mayoría de los animales de este estudio presentaron una analgesia moderada durante el procedimiento quirúrgico. Tanto los agonistas Alfa-2 adrenérgicos como los opioides producen efectos analgésicos en los equinos (Daunt y Steffey 2002, Solano y col 2009, Seo y col 2011). El uso de agonistas Alfa-2 u opioides en cirugía en equinos es un recurso ampliamente utilizado (Van Dijk y col 2003, Virgin y col 2010). Un estudio que

utilizó xilazina y morfina con o sin ketamina en infusión continua reportó una adecuada sedación y analgesia durante cirugía en estación (Benredouane 2011). En un estudio en donde administraron medetomidina a 50 µg/kg IV, seguido por una infusión continua de 5 y 30 µg/kg/h IV de medetomidina y morfina, respectivamente, durante procedimientos de laparoscopia en equinos y reportaron una analgesia satisfactoria durante el procedimiento laparoscópico, aunque los caballos requirieron dosis de rescate durante el procedimiento (Solano y col 2009). En este estudio se requirieron dosis adicionales de xilazina como rescate analgésico ante la evidencia leve a ausente de analgesia de los pacientes en momentos como la inserción de puertos, la generación del capnoperitoneo y la manipulación del paquete vasculonervioso testicular; algo similar se observó en otro estudio en donde requirieron dosis de rescate analgésico de medetomidina en cinco de siete caballos (Solano y col 2009). Este dato es valioso, pues sería importante administrar bolos de analgésicos antes de producir estímulos dolorosos intensos como incisiones en tejidos para disminuir la incomodidad del animal durante el procedimiento.

Los promedios de los niveles de cortisol de todos los momentos de medición estuvieron entre 336 y 404 nmol/l y por encima de los valores de referencia (55-165 nmol/l) (Black y col 1999, Haritou y col 2008). Estos resultados pudieran indicar que los animales estuvieron en condiciones de estrés desde el inicio de los procedimientos y hasta las cuatro horas posteriores a la cirugía, sin embargo estos datos no son concluyentes, pues la variación de los resultados fue muy amplia entre animales y momentos de medición. Se ha demostrado que los niveles de cortisol pueden variar ampliamente entre individuos (Haritou y col 2008) y un estudio previo ha resaltado la dificultad para determinar los niveles de cortisol en el equino, ya que las mediciones se verán afectadas por la hora del día y la aparición de fluctuaciones a corto plazo como alteraciones en su medio ambiente, ritmo circadiano, entre otras (Irvine y Alexander 1994).

En este estudio la depresión de la motilidad intestinal se observó hasta cuatro horas posteriores al procedimiento anestésico y quirúrgico y puede ser asociada a los efectos combinados de xilazina y morfina; similar a lo reportado por otro estudio que combinó xilazina y buprenorfina en equinos (Cruz y col 2011). Se ha demostrado que en equinos la administración de morfina a dosis de 0,5 mg/kg IV cada 12 horas por 6 días disminuye el tránsito intestinal y la cantidad de heces producidas (Boscan y 2006). Los efectos depresores de los opioides sobre la actividad intestinal son mediados indirectamente el SNC y de manera directa por acción local en el tracto intestinal (Bueno y col 1988, De Luca y col 1996); la morfina disminuye las contracciones intestinales inducidas eléctricamente y mediadas especialmente por receptores kappa (Menozzi y col 2012) y reducción de la acetilcolina por activación de canales de potasio o inhibición de los canales de calcio

tipo N, mediado por receptores presinápticos en neuronas del plexo mioentérico (De Luca y col 1996). Los efectos depresores de los agonistas Alfa-2 adrenérgicos se deben a la activación de receptores del plexo mioentérico que antagonizan la acetilcolina y afectan la contracción del músculo liso intestinal (England y Clarke 1996, Greene y col 1988, Zullian y col 2011). La depresión de la motilidad intestinal fue evidente durante el procedimiento anestésico y laparoscópico; pero la duración de los efectos colaterales obedece a aspectos cinético-dinámicos que parten de la infusión de morfina y disminuyen una vez cesa la administración del opioide.

En general el uso de morfina en bolos o infusión continua en cirugía durante anestesia general tiene efectos benéficos en el tiempo y calidad de la recuperación de los equinos (Clark y col 2008). Las infusiones continuas de morfina proveen concentraciones plasmáticas estables, previniendo grandes fluctuaciones en el grado de sedación y ataxia, además la asociación con xilazina puede potenciar la analgesia y evitar la presentación de efectos adversos como la excitación nerviosa.

El uso de los protocolos de tranquilizantes y analgésicos consistentes en un bolo IV de 0,6 mg/kg de xilazina, bolo IV de 50 µg/kg de morfina seguida de morfina a una infusión continua IV de 20 o 30 µg/kg/hora, más infiltración con lidocaína en los sitios de incisión durante cirugía laparoscópica en equinos indujeron una analgesia satisfactoria, con niveles aceptables de sedación y ataxia, con buena estabilidad cardiorrespiratoria, moderados y transitorios efectos depresores de la motilidad intestinal. Por lo anterior puede considerarse que dicha técnica anestésica y analgésica es una alternativa útil para la cirugía laparoscópica abdominal de equinos en estación.

## REFERENCIAS

- Bennett RC, C Kollias-Baker, EP Steffey, RA Sams. 2000. The influence of morphine on the halothane sparing effect of xylazine: II, xylazine and morphine concentrations. *Vet Anaesth Analg* 27, 54-62.
- Benredouane K, SK Ringer, I Fourel, OM Lepage, KG Portier, R Bettschart-Wolfensberger. 2011. Comparison of xylazine-butorphanol and xylazine-morphine-ketamine infusions in horses undergoing a standing surgery. *Vet Rec* 169, 364.
- Bergeron JA, DA Hendrickson, PM McCue. 1998. Viability of an inguinal testis after laparoscopic cauterization and transection of its blood supply. *J Am Vet Med Assoc* 213, 1303-1304.
- Black A, PA Schoknecht, SL Ralston, SA Shapses. 1999. Diurnal variation and age differences in the biochemical markers of bone turnover in horses. *J Anim Sci* 77, 75-83.
- Bugedo G, S Torregrosa. 1995. Analgesia Posoperatoria. *Boletín Escuela de Medicina*, Pontificia. Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.
- Boscan P, LM Van Hoogmoed, BH Pypendop, TB Farver, JR Snyder. 2006. Pharmacokinetics of the opioid antagonist N-methylnaltraxone and evaluation of its effects on gastrointestinal tract function in horses treated or not treated with morphine. *Am J Vet Res* 67, 998-1004.
- Bryant CE, G England, KW Clarke. 1991. Comparison of the sedative effects of medetomidine and xylazine in horses. *The Veterinary Record* 129, 421-423.
- Bueno L, J Fioramonti. 1988. Action of opiates on gastrointestinal function. *Baillieres Clin Gastroenterol* 2, 123-139.

- Caron JP. 2013. Equine laparoscopy: gonadectomy. *Compend Contin Educ Vet* 35, E4.
- Clark L, RE Clutton, KJ Blissitt, ME Chase-Topping. 2008. The effects of morphine on the recovery of horses from halothane anaesthesia. *Vet Anaesth Analg* 35, 22-29.
- Clutton RE. 2010. Opioid analgesia in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 26, 493-514.
- Cruz FS, AB Carregaro, M Machado, RR Antonow. 2011. Sedative and cardiopulmonary effects of buprenorphine and xylazine in horses. *Can J Vet Res* 75, 35-41.
- Dahan A, L Aarts, TW Smith. 2010. Incidence, reversal and prevention of opioid-induced respiratory depression. *Anesthesiology* 112, 226-238.
- Daunt DA, EP Steffey. 2002. Alpha-2 adrenergic agonists as analgesics in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 18, 39-46.
- De Luca A, IM Coupar. 1996. Insights into opioid action in the intestinal tract. *Pharmacol Ther* 69, 103-115.
- Devine EP, B KuKanich, WL Beard. 2013. Pharmacokinetics of intramuscularly administered morphine in horses. *J Am Vet Med Assoc* 243, 105-112.
- Dirikolu L, ET McFadden, KJ Ely, AF Lehner, K Thompson. 2006. Clonidine in horses: identification, detection, and clinical pharmacology. *Vet Ther* 7, 141-155.
- England GCW, KW Clarke. 1996. Alpha2-adrenoceptor agonists in the horse: A review. *Brit Vet J* 152, 641-654.
- Greene SA, JC Thurmon. 1988. Xylazine: A review of its pharmacology and use in veterinary medicine. *J Vet Pharmacol Ther* 11, 295-313.
- Haritou SJ, R Zylstra, C Ralli, S Turner, DJ Tortones. 2008. Seasonal changes in circadian peripheral plasma concentrations of melatonin, serotonin, dopamine and cortisol in aged horses with Cushing's disease under natural photoperiod. *J Neuroendocrinol* 20, 988-96.
- Hendrickson DA. 2012. A review of equine laparoscopy. *ISRN Vet Sci* 492650, 1-17.
- Irvine CH, SL Alexander. 1994. Factors affecting the circadian rhythm in plasma cortisol concentrations in the horse. *Domest Anim Endocrinol* 11, 227-238.
- Malone E, L Graham. Management of gastrointestinal pain. 2002. *Vet Clin North Am, Equine Pract* 18, 133-158.
- Menozi A, C Pozzoli, C Zullian, E Poli, P Serventi, S Bertini. 2012. Inhibition of motility in isolated horse small intestine is mediated by  $\kappa$  but not  $\mu$  opioid receptors. *Equine Vet J* 44, 368-370.
- Moens Y, F Lanz, MG Doherr, U Schatzmann. 2003. A comparison of the antinociceptive effects of xylazine, detomidine and romifidine on experimental pain in horses. *Vet Anaesth Analg* 30, 183-190.
- Olofsen E, E van Dorp, L Teppema, L Aarts, TW Smith, A Dahan, E Sarton. 2010. Naloxone reversal of morphine- and morphine-6-glucuronide-induced respiratory depression in healthy volunteers: a mechanism-based pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling study. *Anesthesiology* 112, 1417-1427.
- Queiroz-Neto A, G Zamur, SC Gonçalves, AB Carregaro, MI Mataqueiro, JD Harkins, Tobin T. 1998. Characterization of the antinociceptive and sedative effect of amitraz in horses. *J Vet Pharmacol Ther* 21, 400-405.
- Rohrbach H, T Korpivaara, U Schatzmann, C Spadavecchia. 2009. Comparison of the effects of the alpha-2 agonists detomidine, romifidine and xylazine on nociceptive withdrawal reflex and temporal summation in horses. *Vet Anaesth Analg* 36, 384-395.
- Romero TR, F Pacheco Dda, ID Duarte. 2013. Xylazine induced central antinociception mediated by endogenous opioids and  $\mu$ -opioid receptor, but not  $\mu$ - or  $\delta$ -opioid receptors. *Brain Res* 1506, 58-63.
- Seo JP, WG Son, S Gang, I Lee. 2011. Sedative and analgesic effects of intravenous xylazine and tramadol on horses. *J Vet Sci* 12, 281-286.
- Solano AM, A Valverde, A Desrochers, S Nykamp, LP Boure. 2009. Behavioural and cardiorespiratory effects of a constant rate infusion of medetomidine and morphine for sedation during standing laparoscopy in horses. *Equine Vet J* 41, 153-159.
- Steffey EP, PJ Pascoe, MJ Woliner, ER Berryman. 2000. Effects of xylazine hydrochloride during isoflurane-induced anesthesia in horses. *Am J Vet Res* 61, 1225-1231.
- Thomson AH. 2000. Introduction to Clinical Pharmacokinetics. *Pediatric and Perinatal Drug Therapy* 4, 11.
- Valverde A, CI Gunkel. 2005. Pain management in horses and farm animals. *J Vet Emerg Critical Care* 15, 295-307.
- Valverde A. 2010. Alpha-2 agonists as pain therapy in horses. *Vet Clin North Am Equine Pract* 26, 515-532.
- van Dijk P, DP Lankveld, AB Rijkenhuizen, FH Jonker. 2003. Hormonal, metabolic and physiological effects of laparoscopic surgery using a detomidine-buprenorphine combination in standing horses. *Vet Anaesth Analg* 30, 72-80.
- Virgin J, D Hendrickson, T Wallis, S Rao. 2010. Comparison of intraoperative behavioral and hormonal responses to noxious stimuli between mares sedated with caudal epidural detomidine hydrochloride or a continuous intravenous infusion of detomidine hydrochloride for standing laparoscopic ovariectomy. *Vet Surg* 39, 754-760.
- Zullian C, A Menozzi, C Pozzoli, E Poli, S Bertini. 2011. Effects of  $\alpha$ 2-adrenergic drugs on small intestinal motility in the horse: an in vitro study. *Vet J* 187, 342-346.